

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problems Mailbox.**

THIS PAGE BLANK (USPTO)
THIS PAGE BLANK

Japanese Patent Application Laid-Open (KOKAI)

No 11-244323

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平11-244323

(43) 公開日 平成11年(1999) 9月14日

(51) Int. Cl.⁸

識別記号

F I

A 61 F 9/007

A 61 F 9/00

5 5 0

A 61 N 1/30

A 61 N 1/30

// A 61 M 37/00

A 61 M 37/00

A 61 F 9/00

5 9 0

審査請求 未請求 請求項の数21 O L (全 9 頁)

(21) 出願番号 特願平10-373848

(71) 出願人 599002180

(22) 出願日 平成10年(1998) 12月28日

オブティシンベスト

(31) 優先権主張番号 FR 9 8 0 0 0 0 9

OPTISINVEST

(32) 優先日 1998年 1月 5日

オランダ領 アンティル、キュラソー、ピ
ー、オー、ボックス 624、メンシング

(33) 優先権主張国 フランス (F R)

16 カヤ・ダブリュ、エフ、ジー、(ジョ
ンビ)

(72) 発明者 ジャンーマリ バレル

アメリカ合衆国、フロリダ 33138、マイ

アミ・ショアーズ、エヌイー・ナインティ

セカンド・ストリート 332

(74) 代理人 弁理士 野河 信太郎

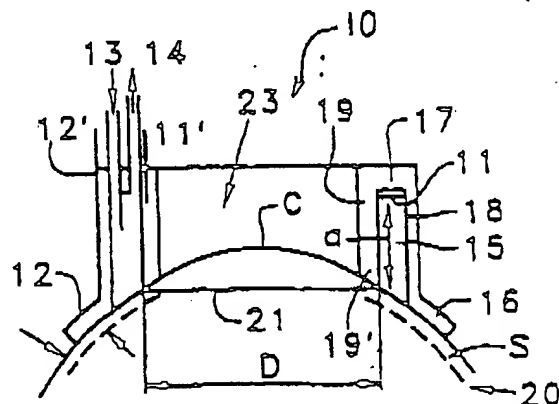
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 イオン渗透療法による活性物質の眼内移入装置

(57) 【要約】

【課題】 治療する領域のある部分に対して電流密度が局所的に高くなるように電流密度の均一化をはかり、活性物質を治療領域にわたって均一に浸透させること。

【解決手段】 患者の眼に装着可能で活性物質を収容するための容器と、前記容器内に設置された少なくとも1つの能動電極と、受動電極と、電流生成器とを備え、前記能動電極が角膜周縁にある少なくとも1つの眼の組織に対面するように設置された表面電極からなり、イオン渗透療法により少なくとも1つの活性物質を眼球に移入する。



THIS PAGE BLANK (USPTO)

THIS PAGE BLANK (USPTO)

(2)

特開平11-244323

1

2

【特許請求の範囲】

【請求項1】 患者の眼に装着可能で活性物質を収容するための容器と、前記容器内に設置された少なくとも1つの能動電極と、受動電極と、電流生成器とを備え、前記能動電極が角膜周縁にある少なくとも1つの眼の組織に対面するように設置された表面電極からなる、イオン渗透療法により少なくとも1つの活性物質を眼球に移入する装置。

【請求項2】 電流生成器が $10\text{mA}/\text{cm}^2$ 以下の定格電流密度を有する定電流の生成器であり、30秒間から10分間だけ前記定電流を出力可能な制御装置を備えてなる請求項1記載の装置。

【請求項3】 電流密度が $0.1\sim 5\text{mA}/\text{cm}^2$ である請求項2記載の装置。

【請求項4】 電流密度が $0.2\sim 5\text{mA}/\text{cm}^2$ である請求項3記載の装置。

【請求項5】 容器と能動電極の少なくとも一方が環状である請求項1～4のいずれか1つに記載の装置。

【請求項6】 容器が内径 d_i と外径 d_e を有し、角膜の直径を D とすると、 $D < d_i \leq 1.2D$ 、 $1.4D \leq d_e \leq 1.8D$ である請求項1～5のいずれか1つに記載の装置。

【請求項7】 内径 d_i が $12.5\sim 14\text{mm}$ 、外径 d_e が $17\sim 22\text{mm}$ である請求項6記載の装置。

【請求項8】 電流が $1.5\sim 9\text{V}$ の電圧により生成される請求項1～7のいずれか1つに記載の装置。

【請求項9】 容器に収容される活性物質が $6\sim 8$ のpH値を有する請求項1～8のいずれか1つに記載の装置。

【請求項10】 容器を介して医薬溶液を循環させるポンプ装置をさらに備えてなる請求項1～9のいずれか1つに記載の装置。

【請求項11】 容器が扇状の複数の隔壁と扇状の電極とを有する環状容器からなる請求項1～10のいずれか1つに記載の装置。

【請求項12】 容器が隔壁と環状電極とを有する環状容器からなる請求項1～11のいずれか1つに記載の装置。

【請求項13】 容器が長円形を含む細長い形状を有する請求項1～12のいずれか1つに記載の装置。

【請求項14】 容器が活性物質を含んだゲル状材料および多孔性材料の少なくとも一方を収容してなる請求項1～13のいずれか1つに記載の装置。

【請求項15】 装置が平坦なメニスカスレンズである請求項1～14のいずれか1つに記載の装置。

【請求項16】 受動電極が、患者の部分的に閉じたまぶたの内面に接触するように装置の外面に設けられ、それによって、治療中に装置が適所に保持される請求項1～14のいずれか1つに記載の装置。

【請求項17】 容器が環状であり、その内周壁と外周

壁との間にその間隔を保持するために半径方向に延びるフィンと活性物質注入孔とを備え、そのフィンが前記注入孔の方向に凸状に彎曲してなる請求項1～16のいずれか1つに記載の装置。

【請求項18】 装置は、医師が患者の眼に対して装置の位置決めを確認できる中央空間を備える請求項1～17のいずれか1つに記載の装置。

【請求項19】 中央空間は、その外面が中央空間を減圧するための透明なダイヤフラムにより閉じられてなる請求項18記載の装置。

【請求項20】 容器が内径 d_i と外径 d_e を有し、角膜の直径を D とすると、 $D < d_i \leq 1.2D$ 、 $1.4D \leq d_e \leq 1.7D$ である請求項1～5のいずれかに記載の装置。

【請求項21】 内径 d_i が $12.5\sim 14\text{mm}$ 、外径 d_e が $17\sim 20\text{mm}$ である請求項6又は20に記載の装置。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】この発明はイオン渗透療法 (iontophoresis)による活性物質の眼内移入装置に関する。

【0002】

【従来の技術および発明が解決しようとする課題】イオン渗透療法は1747年ベラッティ (Verratti) によって提案され、微小な電位差の電界を用いて組織を介して体内に薬剤を投与する技術である。薬剤に接触する能動電極は治療すべき部位に設置され、第2電極は人体の他の部位に設置されて電気回路を形成する。

【0003】その電界によって活性物質の移動が助長され適度にイオン化される。この技術は通常、皮膚疾患の治療のために用いられるが、この目的のために利用可能なさまざまな装置が市場に出回っている。眼の治療に適用されるイオン渗透療法は、種々の装置を用いた多数の動物実験および多少の臨床テストの主題となってきた。

【0004】公知の装置は、薬剤を含む溶液を含浸させた、角膜および強膜の表面に接触するパッドを採用している。またカップやピペットを採用している装置もある。カップを用いる装置は、例えば米国特許第4564016号 (David M. Maurice) に記載されている。この米国特許においては薬剤は強膜を介してほぼ点の形で投与される。

【0005】しかし、これらの装置は一般的に、その結果において再現性が乏しいということを見出したが、それはテストする動物間の差異または説明し難い生物学的現象に起因するものと考えられる。さらに、極めて小さい領域に能動電極を使用して非常に高い電流密度で処理する技術も見られるが、これらは組織に損傷を与える危険性を増すと共に、その損傷が火傷に発展する可能性もある。これは特に前述の米国特許第4564016号

(3)

特開平11-244323

3

に記載された装置の場合であり、その特許は電流密度が少なくとも 50 mA/cm^2 、場合によっては 2000 mA/cm^2 であるとさ述べている。

【0006】アルカリ溶液を用いて行われた実験もあるがその高いpH値が部分的な組織の損傷を招く。例えば、T. T. Lam他による文献「Intravitreal Delivery of Ganciclovir in Rabbits by Transscleral Iontophoresis (The Journal of Ocular Pharmacology 10 (3), 571-575 頁, 1994年)」は、実験室以外では問題にされないpH10.8の溶液を投与することについて述べている。

【0007】また、Behar-Cohen 他による文献「Iontophoresis of Dexamethasone in the Treatment of Endotoxin-Induced Uveitis in Rats (The Journal Experimental Eye Research, 1997-65, 533-545 頁, 1997年10月)」は、眼を治療するためにラットに対して施す角強膜貫通イオン浸透療法すなわちブドウ膜に作用する条件に関する。この技術によれば、薬剤は本質的に角膜を介して拡散し更に眼の媒質中に広がる。

【0008】図1はF. Behar-Cohen他による前述の文献に記載されたイオン導入システムを概略的に表している。このシステムはポリメチルメタクリレート(PMMA)製の容器8を備え、容器8は円筒状壁2と底3によって形成され、底3に隣接して円形のプラチニウム製電極4が設けられている。容器8は6mmの直径を有し、ラットの角膜、角膜縁、および強膜の最初の1mmを覆っている。供給チューブ5はpH7の無菌塩水1mlにつきデキサメタゾン1mgの割合で計量された溶液で容器8を満たすことができ、排出チューブ6はイオン導入中に形成される気泡を抜き取ることができる。溶液を連続的に循環させることによって角膜に接触する溶液のpH値を一定に保持することができる。受動電極7はラットの足の1つに接触するように設置される。このシステムはまた電源Vsと電流調整器Iを備えるインピーダンス測定装置IMMはどのような電気的な途切れでも検出し、警報器Aを作動させることができる。供給された電荷量は治療の終了時に電源Vsに表示され、施される治療の再現性を保証することができる。実験は4分間、 $400\mu\text{A}$ の電流つまり 1.2 mA/cm^2 の電流密度で 0.12 クーロンの全電荷量つまり 0.4 C/cm^2 で行われた。

【0009】しかし、この文献では得られた実験結果が一般的に再現性に欠けることや、イオン導入装置を適用した組織の火傷や壊死について説明されているので、眼のイオン浸透療法は実験室段階に止まっており、患者を治療する方法としてはまだ受け入れられていない。

【0010】

【課題を解決するための手段】この発明は、患者の眼に装着可能で活性物質を収容するための容器と、前記容器内に設置された少なくとも1つの能動電極と、受動電極

4

と、電流生成器とを備え、前記能動電極が角膜周縁にある少なくとも1つの眼の組織に直面するように設置された表面電極からなる、イオン浸透療法により少なくとも1つの活性物質を眼球に移入する装置を提供するものである。

【0011】

【発明の実施の形態】この発明はイオン浸透療法によって眼球に少なくとも1つの活性物質を移入する装置に関し、この装置は通院治療を可能にするものである。

【0012】この発明はイオン浸透療法によって人の眼球に少なくとも1つの活性物質を移入する装置に関し、患者の眼に適用可能な活性物質、例えば薬剤を収容する溜め容器(以下、容器という)とその容器の中に設けられる少なくとも1つの能動電極と、受動電極と、電流生成器とを備え、能動電極が角膜の周縁に存在する眼の組織に直面するように設けられた表面電極であることを特徴とする。その電極に直面する眼球の領域は、拡張膜の角膜縁、結膜および/または強膜および/または毛様体および/または虹彩根および/または毛様体輪および/または前部ガラス体液および/または無機能分離不能網膜である。

【0013】広い適用領域にわたって角膜の周縁に存在する1つ以上の眼の組織を介して移入が行われるとき、再現性および移入の均一性および効力は増大する。これらの組織は薬剤(または活性物質)によって含浸され、眼の媒質内の濃度が低くてもそこに濃縮される。これらの濃度は内部組織の薬剤濃度を反映しない。従って、薬剤は眼の液体(房水AHおよびガラス体液V)が補給されても急に排出されることはない。

【0014】さらに活性物質が角膜に接触しないので、角膜イオン貫通導入法の欠点および内皮損傷の危険、つまり内皮損傷または一時的上皮損傷や活性物質の一時的な沈殿物などのいずれかに関連してかすみ眼を引き起こす視力上の問題が避けられる。従って、この治療は本当の通院治療であるといえる。治療は角膜のリング状周縁部において行われるので、装置の中央の円筒状領域は開放することができ、従って医師はイオン浸透療法を実施しているときに装置の中心の位置決めを眼視で確認することができる。結膜、角膜、強膜、虹彩、水晶体、毛様体、脈絡網、網膜および視神経などの眼の全ての組織が治療できる。電流に対して選択されるパラメータ(電流強度、治療期間)によって、ある組織を特にターゲットにすることができる。

【0015】成人(角膜の公称直径は12mm)に対しては、屈状の形状をした環状電極が、例えば電解析出によって形成されるが、それは $12.5\text{ mm} \sim 14\text{ mm}$ の内径と、 $17\text{ mm} \sim 22\text{ mm}$ 好ましくは $17 \sim 20\text{ mm}$ の外径とを有し、それらは約 $75\text{ mm}^2 \sim 250\text{ mm}^2$ の面積に対応する。最外径は機能網膜に接触しないように選ばれる。成人のサイズに達しない眼を有する子供に対

(4)

特開平 11-244323

5

しては、環状電極の寸法はそれに対応した寸法を採用すべきである。つまり、一般的には環状電極の内径 d_i は角膜の直径 D より大きく $1.2D$ 以下であり、環状電極の外形は $1.4D$ 以上で $1.8D$ 以下好ましくは $1.7D$ 以下である。

【0016】電流生成器は $10\text{mA}/\text{cm}^2$ 以下の定格電流密度を有する定電流生成器であり、それは 30 秒～ 10 分、特に 1 分～ 10 分の間、定電流を出力することが可能な制御装置を備える。一定電流の電流密度は、 $0.1\text{mA}/\text{cm}^2 \sim 5\text{mA}/\text{cm}^2$ の間、例えば 0.2 10 $\text{mA}/\text{cm}^2 \sim 5\text{mA}/\text{cm}^2$ または $0.8\text{mA}/\text{cm}^2 \sim 5\text{mA}/\text{cm}^2$ の間で調整可能であることが好ましい。

【0017】電流は例えば最初の数秒間は徐々に大きくなるように供給され、それによって患者の反射筋肉反応が回避される。電流は $1.5\text{V} \sim 9\text{V}$ の電圧、好ましくは $2\text{V} \sim 8\text{V}$ の電圧で出力されることが好ましい。

【0018】活性物質の濃度は任意であるが、活性物質の水に対する飽和濃度以下である。その濃度は、ある眼の組織における蓄積から他の組織への放出に変わる閾値濃度以上であることが好ましい。 20

【0019】容器に収容される活性物質は $6 \sim 8$ 、好ましくは $7 \sim 7.6$ の pH 値を有する。なお、活性物質は角膜に接触しないので、選択される pH 値は上記の値よりも実質的に高くてもよい。というのは結膜および強膜は感受性の点においても損傷の点においても多少の酸性や塩気性の pH 値に対して影響を受けにくいからである。角膜は透明を保持しなければならない。生理学的条件に対するいかなる変化もその組織特性、従って角膜の透明性を悪化させる危険性がある。結膜は粘液質の膜であり、強膜は結合組織である。この 2 つは非常に抵抗力のある組織であり、それらの機能は治療の適用領域において網膜への光の伝達に直接かわらない。それらは連結組織である。 30

【0020】この発明の装置は、容器を介して医薬溶液のような活性物質の溶液を循環させるポンプ装置を備えることが好ましい。これは一方でイオン導入中に形成される気泡を除去し、他方で溶液の成分および pH 値を治療中ずっと一定に保つことを可能にし、それによってその再現性を改善する。1 つの実施例によれば、この発明の装置は環状電極を有する環状容器を備え、その環状電極は容器の底を形成する。 40

【0021】この発明の他の実施例によれば、装置は扇状の複数の隔壁と扇状の電極とを有する環状容器を備え、それらの電極は環状隔壁の底を形成する。この発明のさらに他の実施例によれば、装置は内面に表面電極を備え、その中に少なくとも 1 つの活性物質を含むゲルが収容されるか、又はそれ自身がスポンジ構造で活性物質（例えばクロスリンクマトリックス）を含有する角膜レンズからなる。

6

【0022】好ましくは、その装置はその外面に患者の部分的に閉じる眼瞼に接触し治療中に装置を適所に保持する受動電極を備える。これによって受動電極が水様液の環境に存在するのでその電気的な接触が改良されるといふ利点が与えられる。

【0023】以下、図面に示す実施例に基づいてこの発明を詳述する。なお各図面において共通の要素には共通の番号と記号を付している。

【0024】実施例

第 1 実施例

図 2～図 4 に示す第 1 実施例では、この発明による装置 10 は活性物質、例えば薬剤を少なくとも 1 つの眼の組織を介して移入することができる。能動電極 11 は患者の眼 20 の表面から距離 a だけ離れて設置されるので電気的に短絡することや眼に不用意に接触することなどが十分避けられる。この距離 a は少なくとも 4mm であることが好ましい。

【0025】装置 10 は PMMA、又は好ましくはシリコン、例えばショア硬度 20 の PDMS で作られるので、眼に対して良好なシール性を有する。使用できる他の生物学的に適性な材料はポリウレタンであり、特に接着力や気泡の除去を改良するためには、親水性のポリウレタンを用いることが好ましい。

【0026】装置 10 は環状壁 17 と、2 つの円筒状側壁つまり内周壁 19 と外周壁 18 とを備え、これらの壁は治療する眼 20 の角膜 C の周縁 21 においてイオン透過療法により投与される活性溶液、例えば医薬溶液を収容するための容器 15 となる環状領域を区画形成している。環状壁 17 に隣接する外周壁 18 の端部は強膜 S の上に円錐台状エッジ 16 を介して載置され、環状壁 17 に隣接する内周壁 19 の端部は角膜 C の周囲に円錐台状領域 19' を介して載置され、角膜 C の周縁にあって 1 つ以上の眼の組織を有する領域のみが容器 15 に収容された医薬溶液にさらされるようになっている。環状の能動電極 11 は環状壁 17 に接している。2 つの導電性接続部 11' と 12' によって能動電極 11 と受動電極 12 への電気的接続が可能となり、受動電極 12 は円錐台状エッジ 16 の外面に都合よく設けられているので、患者の部分的に閉じた眼瞼 22、24（図 4）が電極 12 に接触することができ、それによって電気的回路が形成される。また受動電極は治療する患者の眼の近くの頬に分離して設けられてもよい。この実施例においては、患者の眼瞼は円錐台状エッジ 16 の上に静止して装置を適所に保持する。 50

【0027】開口部 13 と 14 は環状壁 17 に形成され、医薬溶液を容器 15 に充填させたり循環させたりすることができる。平板状の環状電極 11 は環状壁 17 の表面を完全に覆って環状容器 15 の底を形成する。環状電極 11 が環状壁 17 の表面を部分的に覆うということも考えられるが、治療の効果については好ましくない影

(5).

特開平11-244323

7

響しか与えることができない。またどのような場合でも、容器15は角膜の領域を覆ってはいならない。

【0028】第2実施例

図5～図7に示される第2実施例の装置は複数の活性物質（例えば薬剤）、ここでは液状またはゲル状の3種類の薬剤を投与することができ、それらは扇型の3つの中空部45、46、47にそれぞれ設置され、中空部45、46、47は能動電極41、42、43をそれぞれに備える。この装置は環状壁27と2つの円筒状側壁つまり内周壁49と外周壁48を備え、それらの隔壁つまり中空部45、46、47は分離壁40によって区画されている。この装置は、図2～図4に示す装置と同様にして患者の眼に設置される。導電性接続部41'、42'、43'は環状壁27を通過して能動電極41、42、43に電気を供給する。

【0029】図8に示す装置は中空部45、46、47に液循環チューブを設けた点で、図5～図7に示す装置と異なっている。この装置は中空部45、46、47に対応する液循環チューブ84、85と86、87と88、89を備える。ただし、中空部46およびチューブ88、89は図8に図示されていない。

【0030】第3実施例

図9および図10に示す装置はリング状のメニスカスレンズである。これは3つの容器55、56および57を備え、各容器はゲル状の医薬を保持したり活性物質、例えば薬剤を含浸させたスポンジのような多孔質材料を保持するようになっている。能動電極51、52および53の各々は容器55、56および57にそれぞれ設けられる。容器55、56および57は扇状で隔壁50によって区画される。

【0031】第4実施例

図11～図13に示される装置は角膜レンズと同じ材料で作られたリング状の平坦なメニスカスレンズである。円筒状の中央空間63は開放されており、他の実施例と同様に装置の目視による位置決めチェックを可能にする。例えば、電解析出によって形成された電極61は環状中空部62の底のやや凹状の内面63を覆っている。受動電極64は、例えば電解析出によって形成され、環状中空部62の底の凸状外面66の周縁を覆って患者の閉じた眼瞼22、24に電気的に接触する。電極61および64にそれぞれ接続されるワイヤー68、67は隙の間から引き出されるように設置される。

【0032】この発明による装置に活性物質として用いられるものは、一般的に単一分子または分子質量が100キロダルトン以下の分子集成体（例えば薬剤および/またはペプチドおよび/またはタンパク質および/または遺伝子片）である。

【0033】治療処理は直流電流で行われるが、その直流電流は一定で電流密度が10mA/cm²を超えないように調整される。この電流密度は0.1mA/cm²

8

と5mA/cm²の間に調整されることが都合よく、例えば0.2mA/cm²と5mA/cm²との間に調整される。また、好ましい電流密度範囲は0.8mA/cm²と5mA/cm²との間にある。治療時間は30秒と10分との間にあればよいが、特に1分と10分との間にある。角膜Cの直径Dは人の場合は、およそ12～13mmであり、鋸状縁は直径が約18mmである。

【0034】例えば、成人を治療する場合に12.5～14mmの内径と17～22mmの外径を有する環状電極または扇状の複数の電極が用いられるが、それらは75～250mm²の面積に対応する。また、好ましい電極の外径は17～20mmである。この場合電流は、例えば400μAで4分間供給される。なお、容器15の内径d_iおよび外形d_e（図4参照）も上記電極寸法に対応してほぼ同等の寸法を有する。また、活性電極すなわち治療する領域に直面して設けられる表面電極の設置によって一定電流が供給され、治療する領域の全面積にわたって一定の均一な電流密度が得られる。

【0035】この発明は以下のような種々の効果を有する。第1にこの発明の装置は、治療する領域のある部分に対して電流密度が局所的に高くなって好ましくない副作用を与えるということを防止する。さらに、治療する領域における電流密度の均一性によって、薬剤のような活性物質が治療する領域にわたって均一に浸透するという効果が得られる。また、どのような場合でも電極は機能網膜には対面しない。

【0036】この発明の範囲において、少なくとも1つの活性物質、例えば薬剤は、組織を介して投与され、前方および後方のセグメント、すなわち角強膜縁、結膜、強膜、毛様体、虹彩根、毛様体輪、前部ガラス体液、脈絡網および無機能分離不能網膜に対して活性物質をよく浸透させることができる。

【0037】角膜に接触しないということによって物理的および化学的な損傷、特に治療後に一時的または恒久的に遡る眼の問題を回避することができ、また中央の空間23を開放することによって医師が治療中に装置の位置決めをチェックすることができる。

【0038】さらに、活性物質の性質によって変化する活性物質のある濃度を超えて、活性物質が眼の組織（支持空間、強膜、脈絡膜状の空間、虹彩Iおよび毛様体Cに蓄積された後、徐々に他の組織（脈絡膜および網膜）に放出され、それによって作用時間（活性物質が排出されるまでの半減期）が増大するということが見出された。

【0039】この現象は、ウサギに対してメチルブレドニゾロン・ヘミサクシネート（150mg/ml、2mA）によって実施された実験から得られたグラフ（図15、図16）に示されている。62.5mg/mlの濃度の溶液については放出効果は観察されない。放出可能な濃度の閾値は約100mg/mlである。

(6)

特開平 11-244323

9

10

【0040】第5実施例この発明による上記の実施例の装置はその形状が線対称であるが眼瞼の形や角膜の形状に順応するために卵形であることが好ましい。図14に示す装置は、眼瞼の閉じたときにできる線に平行な20mmの長径と18mmの短径とを有する長円形外部輪郭を備えた中空部を有する。その中空部の長円形内部輪郭は眼瞼を閉じた時にできる線に平行な13.5mmの長径を有し、その線に直角な12.5mmの短径を有する。

【0041】図14に示される装置は4つの中空部71〜74を備え、それぞれが図1に示される回路に同等で装置に一体化された個々の電気回路79〜82によって駆動される能動電極75〜78を備える。この電気回路は図1に示す電源Vsとしてのバッテリー84によって電流が供給され、電流値を調整する電流調整器I（図1）および所要の治療時間を設定できるタイマーT（図1）を備える。またこれらの回路のすべては単一の集積回路にまとめられるか、またはその機能はバス85によって接続されたいくつかの内部回路に分配される。なお、その容器は卵形であってもよくまた細長い形状例えば長円形であってもよい。

【0042】容器および/または能動電極は環状であってもよい。図2〜図4に示すように、角膜Cの直径をDとすると、容器の内径diと外径deはそれぞれ $D < di \leq 1.2D$ 、 $1.4D \leq de \leq 1.8D$ 好ましくは $1.4D \leq de \leq 1.7D$ である。具体的には内径diは12.5〜14mm、外径deは17〜22mm、好ましくは17〜20mmである。

【0043】この発明による装置は、35〜100mmHg好ましくは50mmHg程度の真空を生成する吸引装置を用いて眼の適所に保持されてもよい。この真空は、図17に示すように中央の空間23の外周を閉じる透明なダイヤフラム95によって生成されてもよく、そのダイヤフラム95は吸引によって真空を生成することができる。この真空は医師がダイヤフラム95を押圧して中央空間23から空気を放出させることによって生成される。ダイヤフラム95は透明であるので、医師は治療中に中央空間23により装置の位置決めをチェックすることができる。

【0044】活性物質はシリンジによって注入されてもよくまた活性物質の容器から注入されてもよい。この発明の装置が可撓性材料で作られるとき、それは眼に対する適応性や密封性の点から好ましいことであるが、外周壁18と内周壁19とが互いに接触する傾向がある。

【0045】この問題を解決するために、例えば第1実施例に対して図18に示すようなフィン90が設けられる。これは、例えば半径方向に延びる平坦なフィンであり周壁18または19の一方から延びて装置の非作動時に他方の周壁から間隔を保つものである。気泡の放出を容易にするために装置が頭を後方に傾けた患者の眼に設

置されるとき、活性物質は装置の下部（6時の位置）に設けられた注入孔13'を介して容器15内に注入され、上部（12時の位置）に設けられた放出孔14'から気泡が放出される。気泡の放出を助けるためにはフィン90は例えば図18に示すように外周壁18から延びて注入孔13'の方向に凸状となるように湾曲させればよい。

【0046】

【発明の効果】この発明の装置は、治療する領域のある部分に対して電流密度が局所的に高くなって好ましくない副作用を与えるということを防止する。さらに、治療する領域における電流密度の均一性によって、薬剤のような活性物質が治療する領域にわたって均一に浸透する。また、どのような場合でも電極は機能網膜には対面しない。

【0047】少なくとも1つの活性物質、例えば薬剤は、組織を介して投与され、前方および後方のセグメントすなわち角強膜縁、結膜、強膜、毛様体、虹彩根、毛様体輪、前部ガラス体液、脈絡網および無機能分離不能網膜に対して活性物質をよく浸透させることができる。

【0048】角膜に接触しないということによって物理的および化学的な損傷特に治療後の一時的または恒久的に遡る眼の問題を避けることができ、また中央の空間を開放することによって医師が治療中に装置の位置決めをチェックすることができる。さらに、活性物質の性質によって変化する活性物質のある濃度を超えて、活性物質が眼の組織（支持空間、強膜、脈絡膜状の空間、虹彩および毛様体に蓄積された後、徐々に他の組織（脈絡膜および網膜）に放出され、それによって作用時間（活性物質が排出されるまでの半減期）が増大する。

【図面の簡単な説明】

【図1】従来例の装置の断面図である。

【図2】この発明の装置の第1実施例の断面図である。

【図3】図2の装置の平面図である。

【図4】図2の装置の斜視図である。

【図5】この発明の第2実施例を示す3つの活性物質を投与するための装置の断面図である。

【図6】図5の装置の平面図である。

【図7】図5の装置の斜視図である。

【図8】図5〜図7に示す装置の変形例の断面図である。

【図9】ゲル状態の3つの活性物質を投与するためのこの発明の第3実施例によるメニスカス型の装置の断面図である。

【図10】図9に示す装置の平面図である。

【図11】この発明による第4実施例のメニスカス型の装置の斜視図である。

【図12】図11に示す装置の断面図である。

【図13】図11に示す装置の部分断面図である。

【図14】複数の活性物質を投与するためのこの発明の

(7)

特開平 11-244323

11

第5実施例による装置の平面図である。

【図15】ウサギに対する実験結果を示すグラフであり、縦座標に乾燥組織の濃度 ($\mu\text{g/g}$) と眼の媒質に対する濃度 ($\mu\text{g/ml}$) を示し、横座標に時間 (hour) を示している。

【図16】ウサギに対する実験結果を示すグラフであり、縦座標に乾燥組織の濃度 ($\mu\text{g/g}$) と眼の媒質に対する濃度 ($\mu\text{g/ml}$) を示し、横座標に時間 (hour) を示している。

【図17】治療する眼に装着したこの発明の装置を示す説明図である。

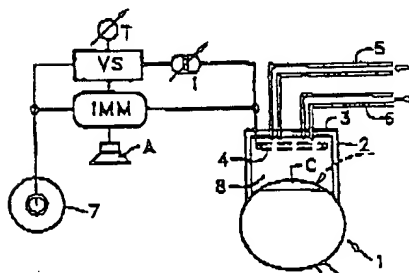
【図18】第1実施例の変形の平面図である。

【符号の説明】

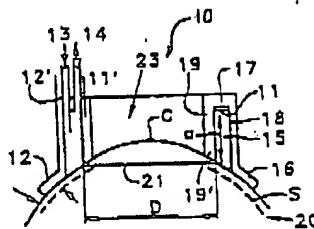
- 11 能動電極
- 11' 導電性接続部
- 12 受動電極

- 12' 導電性接続部
- 13 開口
- 14 開口
- 15 容器
- 16 円錐台状エッジ
- 17 環状壁
- 18 外周壁
- 19 内周壁
- 20 眼
- 21 周縁
- C 角膜
- D 直径
- 10 装置
- 22 眼瞼
- 23 中央空間
- 24 眼瞼

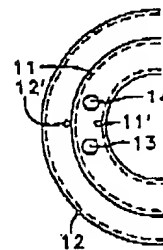
【図1】



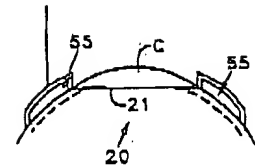
【図2】



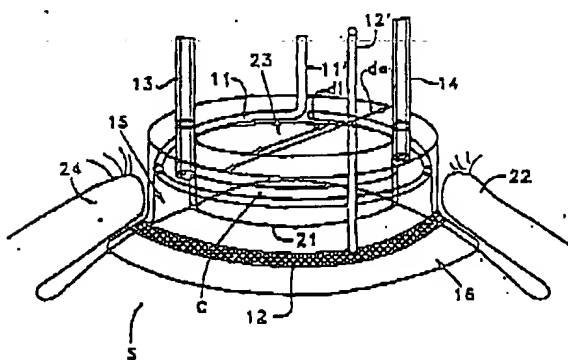
【図3】



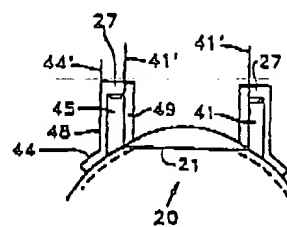
【図9】



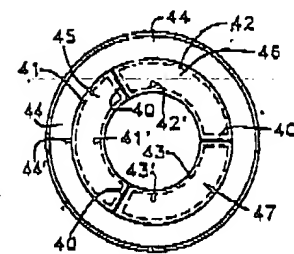
【図4】



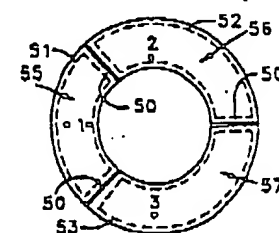
【図5】



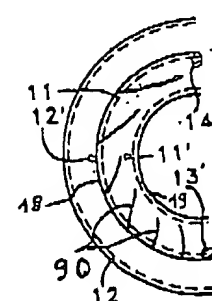
【図6】



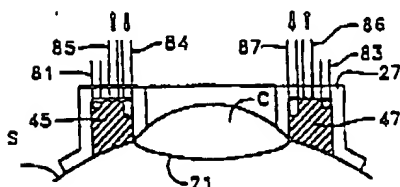
【図10】



【図18】



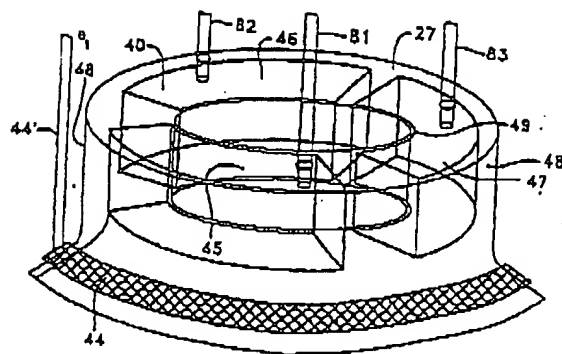
【図8】



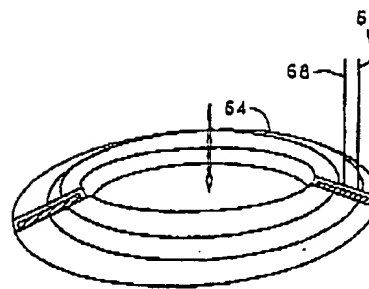
(8)

特開平11-244323

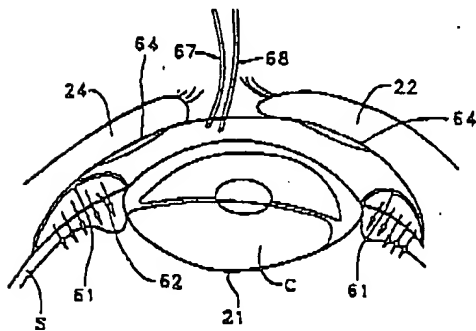
【図7】



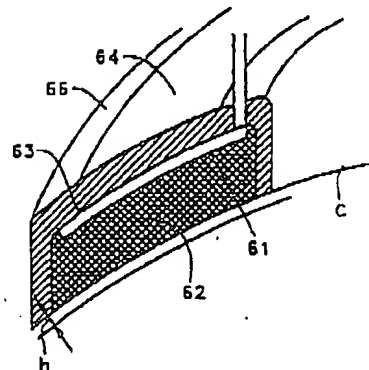
【図11】



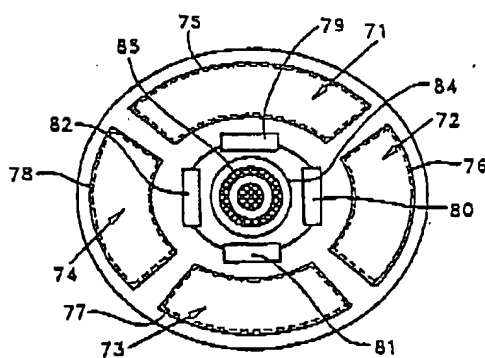
【図12】



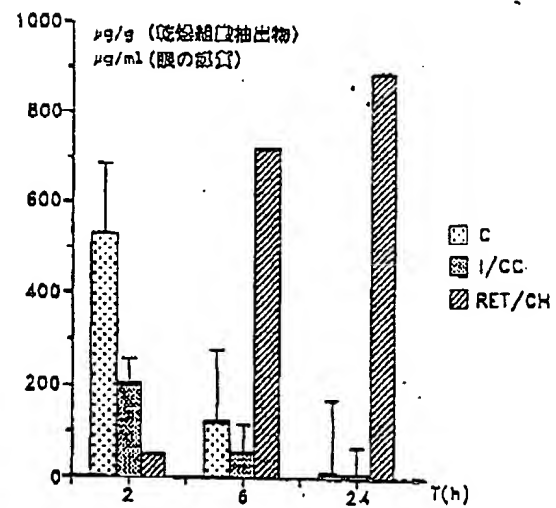
【図13】



【図14】



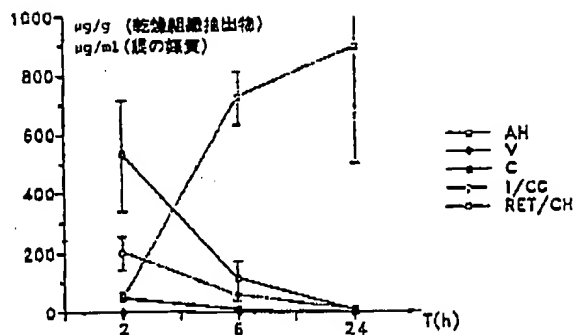
【図15】



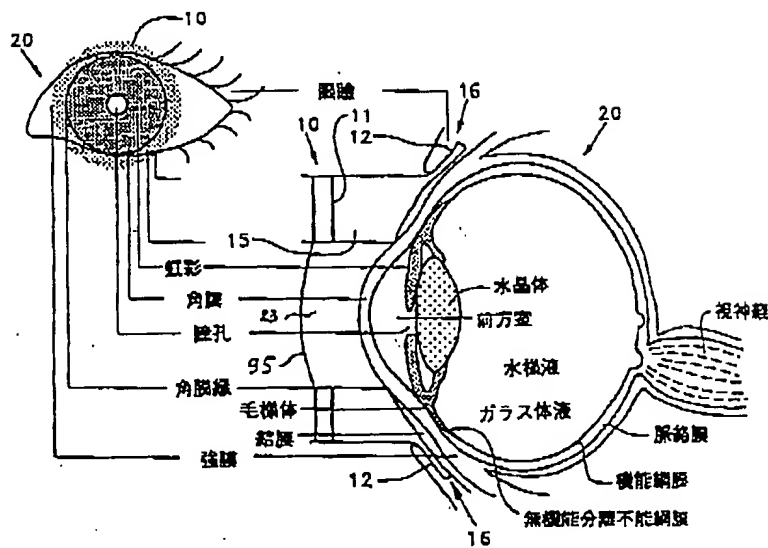
(9)

特開平 1 1 - 2 4 4 3 2 3

【図 16】



【図 17】



フロントページの続き

(71)出願人 599002180

Kaya W. F. G. (Jombi),
Mensing 16, P. O. Box
624, CURACAO, Netherla
ndish Antilles

(72)発明者 フランシーヌ ペアール

フランス国、パリ 75116 ビス・アベニ
ユ・アンリ・マルタン 78